Morphologie et évolution des schizontes hépatiques secondaires dans le Paludisme spontané des Rongeurs de La Maboké (*)

par I. LANDAU, A.-G. CHABAUD, J.-P. ADAM, J.-C. MICHEL et Y. BOULARD

■

Quatre foyers de paludisme chez les Rongeurs sont actuellement connus dans le monde. Tous les quatre sont situés en bordure du massif forestier gabonais et sont caractérisés par l'association, chez le même hôte (qui est presque toujours un Muridé du genre *Thamnomys*), de deux espèces différentes de *Plasmodium* : *P. berghei* Vincke et Lips 1948, et *P. vinckei* Rhodain 1952.

Ce couple parasitaire reste fondamentalement le même, quelle que soit la région, mais des phénomènes de subspéciation se manifestent dans chaque foyer. Il est remarquable de constater que, dans chacune des localités connues, les caractéristiques morphologiques et biologiques ont évolué dans le même sens pour les deux Plasmodiums.

1° Le Katanga a été le premier foyer connu (Vincke et Lips 1948, Rhodain 1952). Les cycles ont été établis par Yoeli (1965) pour *P. b. berghei*, et par Bafort (1968) pour *P. v. vinckei*.

Les oocystes mûrs (40 à 70 μ) et les schizontes pré-érythrocytaires (environ 26 μ chez la Souris et le Rat blancs) sont petits ; la schizogonie hépatique est relativement lente (48 h pour *P. b. berghei* et moins de 53 h pour *P. v. vinckei*), les sporozoïtes sont courts (12-15 μ).

2° Pour les parasites de La Maboké (Landau 1965, et Landau et Chabaud 1965), les cycles ont été établis par Landau et Killick-Kendrick (1966).

Les oocystes mûrs (80 μ) et les schizontes pré-érythrocytaires (37 μ) sont grands ; la schizogonie hépatique est rapide (43 h pour *P. b. yoelii* et 52 h pour *P. v. chabaudi*) ; les sporozoïtes sont courts (15 μ).

3° A Brazzaville (Adam et coll. 1966), les cycles sont encore partiellement à l'étude, mais nous avons déjà établi que les oocystes mûrs sont de taille moyenne (60 μ) et que les schizontes pré-érythrocytaires sont grands (34 μ) et se développent lentement (50 h pour le type *berghei* ; plus de 60 h pour le type *vinckei*) ; les sporozoïtes sont très grands (20 μ).

4° Au Nigeria (Bruce-Chwatt et Gibson 1955, Killick-Kendrick 1968), le cycle est déjà partiellement établi par Killick-Kendrick (1968). Il semble y avoir de fortes analogies avec les formes de Brazzaville (schizontes pré-érythrocytaires grands et sporozoïtes très grands).

Des conditions épidémiologiques assez exceptionnelles sont réunies à La Maboké, où le taux d'infestation des *Thamnomys* adultes est de 100 %. Nous avons pu ainsi constater, dès le début des recherches, l'existence dans le foie des Rongeurs d'une schizogonie exo-érythrocytaire, distincte de la schizogonie pré-érythrocytaire.

(*) Travail effectué grâce à une subvention de l'O.M.S. et à une subvention pour frais de voyage du C.N.R.S.

Ces schizontes hépatiques secondaires (SHS) ont un test d'immuno-fluorescence positif avec des sérums de lapin anti-*chabaudi* et anti-*yoelii* (El Nahal 1967).

L'étude de la morphologie et de l'évolution des schizontes hépatiques secondaires fait l'objet de cette note.

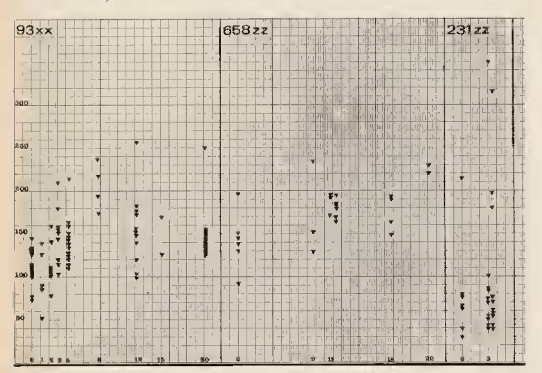


Fig. 1. — Nombre de noyaux des schizontes hépatiques secondaires au cours de biopsies successives chez les trois *Thamnomys* 93 XX, 658 ZZ et 231 ZZ. Chaque biopsie est indiquée par un triangle. En abscisse : jours de la biopsie ; en ordonnée : nombre de noyaux.

Méthode de travail

Nous avons effectué des biopsies de foie sur des *Thamnomys* récemment capturés pour sélectionner les animaux à foie positif ; chez ceux-ci, nous avons pratiqué des biopsies répétées à intervalles de temps variables.

Une expérience préliminaire (Landau, Michel et Adam 1967) avait permis de comparer les schizontes existant dans la biopsie du foie d'un Rongeur à ceux qui s'y trouvaient 48 heures plus tard, au moment où l'animal avait été sacrifié. Il semblait y avoir une croissance synchrone lente, le diamètre des schizontes passant en moyenne de 20 μ à 24,3 μ et l'aspect histologique étant un peu différent.

Par la suite, nous avons choisi comme critère d'évolution des SHS l'augmentation du nombre des noyaux, qui nous a paru plus significative que celle de la taille. Avant de compter les noyaux, nous avons hydrolysé les préparations par l'acide chlorhydrique, selon la technique de Wollcott (1952). Les biopsies ont toutes été fixées par le Carnoy, et les coupes colorées par la méthode du Giemsa-collophane (Bray et Garnham, 1962).

Le développement de ce type d'expérience est laborieux, car les SHS sont rares et difficiles à voir. Ceux qui ont moins de 30 noyaux échappent pratiquement toujours à l'examen, ceux qui ont plus de 300 noyaux ont un cytoplasme qui se confond avec le parenchyme hépatique, et passent, eux aussi, très facilement inaperçus.

Il est donc indispensable de travailler sur une infestation spontanée relativement riche (c'est-à-dire au minimum 100 schizontes au cm^3, ou 1 schizonte sur 25 coupes). De telles infestations sont assez rares, et beaucoup d'animaux doivent être examinés avant d'obtenir un matériel utilisable.

Les *Thamnomys* doivent être étudiés dans les quelques semaines qui suivent la capture car, en règle générale les SHS paraissent se raréfier plus ou moins rapidement et deviennent introuvables après 2 ou 3 mois d'expérience. Les résultats obtenus sont donc encore peu nombreux. Ils nous paraissent cependant suffisamment significatifs pour qu'il soit possible de comprendre approximativement quels sont les caractères essentiels de la schizogonie hépatique secondaire.

Evolution

L'évolution des SHS pose un problème d'une importance capitale, car le mécanisme des rechutes cliniques des paludismes de Mammifères reste très mal connu.

La plupart des auteurs estiment que les rechutes sont déterminées par la rupture de schizontes hépatiques. Ce peuvent être des formes de latence hépatique, ou une véritable schizogonie secondaire. Dans cette dernière hypothèse, il est également très important de savoir si cette schizogonie hépatique s'effectue en une succession de cycles réguliers libérant des mérozoïtes à intervalles prévisibles, ou s'il s'agit de cycles irréguliers dont la durée serait influencée, par exemple, par l'état d'immunité de l'hôte.

Les résultats dont nous disposons ont été publiés dans une note préliminaire (Landau et Chabaud 1968) et semblent permettre de répondre de façon partielle aux questions posées.

Les plus petits SHS qui aient été trouvés ont 30 noyaux, les plus grands 450. Ils peuvent paraître mûrs à partir de 250 noyaux.

Le *Thamnomys* 93 XX a subi 8 biopsies et une autopsie en 20 jours. On note pendant les 4 premiers jours une croissance lente et régulière ; l'écart entre le nombre de noyaux du schizonte le plus jeune et celui du plus âgé varie peu dans chaque biopsie. A partir du 4ᵉ jour, apparaissent quelques schizontes plus vieux. Dans la biopsie du 8ᵉ jour, malheureusement petite, nous n'avons trouvé que 4 schizontes, mais ceux-ci ont un nombre de noyaux élevé. Ensuite, les résultats des biopsies des 12ᵉ et 20ᵉ jours paraissent paradoxaux ; en particulier, le nombre moyen de noyaux baisse. Au 12ᵉ jour, les chiffres se dispersent en éventail, avec un grand écart. Au 20ᵉ jour, par contre, ils sont regroupés, à l'exception d'un seul schizonte plus grand.

Pour tenter de comprendre ces résultats, nous proposons l'hypothèse suivante (figure 2) : chaque schizonte a une croissance identique (100 noyaux le jour J, 140 noyaux le jour J + 12, 180 noyaux le jour J + 20, 210 noyaux le jour J + 24, puis maturité et disparition rapides).

Si nous traçons un faisceau de 4 courbes de ce type, qui, au jour J, débutent à 80, 100, 120 et 140 noyaux, et que nous coupions ce faisceau par des lignes verticales (correspondant à des biopsies), les points d'intersection donnent un ensemble de chiffres comparable au nombre de noyaux des schizontes que nous trouvons au cours des biopsies successives : au départ, schizontes nombreux, avec un nombre de noyaux relativement faible et constant ; à J + 12, une dispersion en éventail des résultats ; à J + 20, des schizontes moins nombreux et regroupés à un niveau moyen plus élevé qu'au jour J.

Le *Thamnomys* 658 ZZ a subi 6 biopsies. Les dernières phases de la croissance sont rapides, car les schizontes de la dernière biopsie sont histologiquement mûrs, alors que 4 jours auparavant, ils avaient moins de 200 noyaux et étaient immatures.

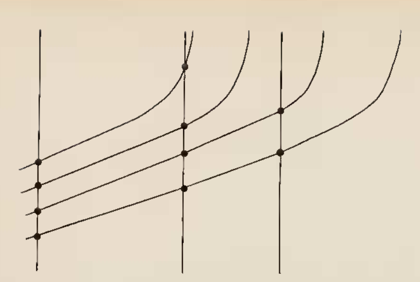


Fig. 2. — Schéma destiné à expliquer les résultats obtenus en 93 XX. Un faisceau formé de 4 courbes de croissance, identiques mais ayant au jour 0 un nombre de noyaux différent, est coupé par des lignes verticales correspondant aux jours où sont effectuées les biopsies. Les points d'intersection donnent le nombre de noyaux des SHS trouvés à chaque biopsie.

Le *Thamnomys* 231 ZZ a subi 2 biopsies et une autopsie rapprochées. Il y a coexistence de 2 générations schizogoniques d'âges très différents.

Les résultats des expériences sont donc cohérents, si l'on admet l'hypothèse de vagues schizogoniques constituées par un groupement de schizontes à peu près synchrones, accompagné de quelques formes plus tardives, qui mûrissent et disparaissent au fur et à mesure de l'évolution, et de formes plus avancées.

Nous avons tenté de tracer une courbe approximative de la croissance d'après les indications des graphiques.

Chez 93 XX, les SHS les plus âgés paraissent mûrir et disparaître au cours de l'expérience. On peut estimer que les schizontes d'environ 145 noyaux trouvés à l'autopsie proviennent des plus jeunes schizontes du jour 0. Les SHS passeraient donc de 80 à 145 noyaux en 20 jours. (La forte densité qui apparaît sur le graphique au 20e jour est liée au fait que le matériel étudié a été beaucoup plus abondant ; en réalité, la densité en SHS est plus faible qu'au début de l'expérience.) En considérant la partie comprise entre 0 et 12 jours, moment où la croissance est régulière et où les SHS sont abondants, les éléments de 100 noyaux au jour 0 paraissent correspondre à ceux de 140 noyaux du 12e jour, et les éléments de 130 noyaux du jour 0 à ceux de 190 noyaux du 12e jour.

Chez 658 ZZ, les SHS de 150-190 noyaux mûrissent en 4 jours.

231 ZZ montre que la croissance des jeunes SHS n'est pas rapide.

En récapitulant ces résultats, nous obtenons donc une courbe qui serait lentement et régulièrement croissante au début, puis se relèverait de plus en plus rapidement dans sa partie terminale. Les chiffres suivants seraient compatibles avec nos observations : 50 noyaux au 20e jour, 100 noyaux au 35e jour, 150 noyaux au 49e jour, 175 noyaux au 55e jour, 200 noyaux au 58e jour, maturité au 60e jour

Si nous pensons avoir établi que la schizogonie hépatique secondaire chez les *Thamnomys* n'est pas constituée par des formes de latence, mais par des schizontes évoluant lentement et se rompant lorsqu'ils arrivent à maturité, les incertitudes restent importantes.

1

4

2

5

3

PLANCHE I

1. — SHS de 29 noyaux.
2. — SHS de 70 noyaux après hydrolyse.
3. — SHS de 256 noyaux après hydrolyse.
4. — SHS de 242 noyaux après hydrolyse.
5. — Schizonte presque mûr de 230 noyaux.

Nous ignorons si les schizontes observés appartiennent à *P. vinckei chabaudi*, à *P. berghei yoelii*, ou à un mélange des deux espèces.

La durée de 60 jours que nous proposons pour la courbe de croissance est aléatoire.

Nous n'exposons pas certains résultats obtenus par biopsies éloignées, car les schizontes sont trop rares ; signalons toutefois que des schizontes jeunes ont parfois été observés, alors que la biopsie précédente n'avait montré que des schizontes âgés. Par ailleurs, un *Thamnomys*, gardé 8 mois en captivité à Paris, présentait encore de nombreux schizontes âgés. Ces constatations sont en faveur de l'existence de générations schizogoniques dans le foie, mais ne permettent pas de l'affirmer

Morphologie

Les schizontes hépatiques secondaires sont le plus souvent de forme arrondie. Leur cytoplasme est peu abondant ; plus dense dans les formes jeunes, il disparaît presque totalement des formes âgées. Ils sont entourés par une membrane limitante nettement visible et souvent par un espace clair plus ou moins large les séparant du cytoplasme de la cellule hépatique. Ils sont intracellulaires et modifient peu le noyau de la cellule-hôte qui est rarement augmenté de taille.

Un jeune schizonte de 30 noyaux mesure 14 μ, son cytoplasme est granuleux, réticulé, coloré en bleu. Il est parsemé de petites vacuoles disposées surtout en son centre. Les noyaux sont petits, assez compacts et réguliers, formés de masses de chromatine dense, et n'ont pas de nucléole visible.

A 70 noyaux, le SHS a peu augmenté de taille (16 μ), son cytoplasme est assez dense, granuleux, avec de nombreuses petites vacuoles mal limitées. Les noyaux restent petits, mais les masses de chromatine qui les constituent se fragmentent. La plupart d'entre eux contiennent un nucléole.

De 70 à 150 noyaux, la taille des SHS passe de 16 à 21 μ. Le cytoplasme reste granuleux et vacuolé ; il peut être parsemé de petites granulations, quelquefois très nombreuses, qui se colorent en pourpre, mais disparaissent le plus souvent après hydrolyse acide.

Les noyaux ont augmenté de taille. Ils sont de forme et de taille irrégulières, contenant des masses de chromatine plus ou moins denses. Ailleurs, ils ont un aspect très caractéristique : autour d'un nucléole central de grande taille et prenant fortement le colorant, on trouve une couronne de grains de chromatine, tantôt très fins, formant un anneau régulièrement arrondi autour du nucléole, tantôt plus grossiers et irréguliers.

De 150 à 250 noyaux, l'aspect du schizonte hépatique secondaire est variable et sa taille se situe aux environs de 26 à 30 μ.

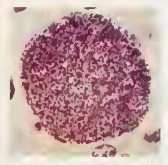
Plusieurs types de schizontes sont trouvés :

1° l'aspect précédemment décrit avec perlage de la chromatine autour du nucléole est fréquent ;

2° le plus souvent, les noyaux, tout en ayant la même forme, sont plus petits ; l'espace séparant le nucléole de sa couronne de chromatine est très réduit. Dans un même schizonte, on peut noter quelques noyaux beaucoup plus grands et irréguliers que les autres. Ces noyaux sont répartis de façon homogène dans un cytoplasme encore relativement abondant.

Au-delà de 250 noyaux, la taille du schizonte change peu ; elle reste autour de 30 à 32 μ.

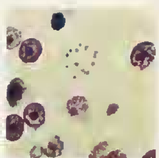
Le cytoplasme se raréfie considérablement et, dans certains cas, disparaît presque complètement, ne subsistant que sous forme de quelques travées incolores ou bleu pâle.



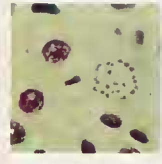
1. — Schizonte pré-érythrocytaire mûr de *Plasmodium chabaudi*.



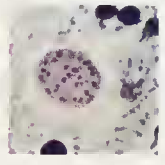
2. — Coupe de l'extrémité d'un SHS contenant environ 70 noyaux.



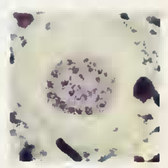
3. — SHS de 29 noyaux après hydrolyse.



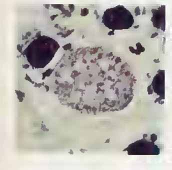
4. — SHS de 70 noyaux après hydrolyse.



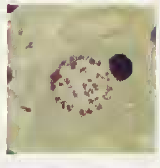
5. — SHS d'environ 100 noyaux.



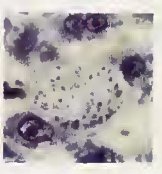
6. — SHS d'environ 150 noyaux.



7. — SHS d'environ 150 noyaux.



8. — SHS de 256 noyaux après hydrolyse.



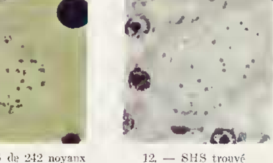
9. — SHS d'environ 400 noyaux.



10. — SHS d'aspect mûr et contenant environ 230 noyaux.



11. — SHS de 242 noyaux après hydrolyse.



12. — SHS trouvé chez un *Thamnomys*, 8 mois après sa capture.



Les noyaux tendent à migrer vers la périphérie. Ils sont petits, irréguliers, sans nucléole visible, et certains d'entre eux sont associés à une petite masse de cytoplasme bleue, arrondie ou en forme de croissant, constituant ce que nous pensons être un mérozoïte.

Nous interprétons ce type de schizonte, qui peut avoir de 250 à 450 noyaux, comme une forme mûre prête à éclater. Il coexiste avec des schizontes plus jeunes à cytoplasme peu abondant, mais encore présent, et noyaux plus grands, et possédant pour la plupart un nucléole et une couronne de chromatine.

Discussion

Malgré les réserves que nous avons faites, il nous semble que les recherches sur les *Plasmodium* de Rongeurs apportent des éléments nouveaux à la compréhension du mécanisme des rechutes dans le Paludisme des Mammifères.

La théorie la plus ancienne attribue les rechutes hématologiques et cliniques à la réactivation de parasites intraglobulaires persistant dans les capillaires des organes profonds.

Une deuxième hypothèse tente d'expliquer certaines périodes de latence par la persistance de formes exo-érythrocytaires à l'état latent dans le foie, soit que le sporozoïte, après avoir pénétré dans la cellule hépatique, voie son développement temporairement arrêté, soit qu'il se développe en donnant une forme de résistance, peut-être un kyste.

Pour d'autres auteurs, en particulier Short et Garnham (1948), Bray (1967), les rechutes doivent, dans certains cas, être attribuées à la persistance dans le foie de générations successives de schizontes hépatiques secondaires.

Nos résultats nous paraissent apporter des arguments en faveur de cette dernière hypothèse ; si nous les comparons à ceux des auteurs qui ont étudié les SHS chez les singes, nous constatons des points communs.

Bray, Burgess et Baker (1963) ont étudié par biopsies successives l'évolution de *Plasmodium ovale* dans le foie du Chimpanzé du 8ᵉ au 19ᵉ jour après l'inoculation de sporozoïtes. Ils ont ainsi pu voir évoluer la première génération de SHS du 9ᵉ au 19ᵉ jour. D'après leurs conclusions, la première génération de SHS effectuerait son développement complet du 9ᵉ au 19ᵉ jour. Ils ont, comme nous, obtenu des résultats apparemment paradoxaux. En effet, les moyennes des tailles des schizontes baissent du 15ᵉ au 17ᵉ jour, pour remonter les 18ᵉ et 19ᵉ jours. Ils ont expliqué ce phénomène par l'hypothèse de l'existence de deux générations concomitantes : l'une de schizontes pré-exoérythrocytaires retardés, qui se rompent au fur et à mesure jusqu'aux environs du 17ᵉ jour, l'autre de SHS dont un grand nombre atteint la maturité le 19ᵉ jour.

Il semble s'agir d'un phénomène comparable à celui que nous avons observé chez *Thamnomys rutilans* et que nous avons tenté d'expliquer à l'aide du schéma de la figure 2.

Les SHS des *Plasmodium* de Primates tendent à se raréfier au cours de l'évolution et, comme chez *Thamnomys rutilans*, deviennent extrêmement difficiles à trouver. Ainsi, Garnham et Bray (1956) ont obtenu de nombreux schizontes hépatiques secondaires de *P. cynomolgi* 35 jours après l'inoculation de sporozoïtes à un *Macacus rhesus*. Ils étaient cependant moins nombreux que les pré-érythrocytaires (1 %). Ils deviennent ensuite beaucoup plus rares et toutes les autres observations publiées par différents auteurs portent sur un nombre très réduit de schizontes : Short et Garnham (1948) décrivent deux schizontes de *P. cynomolgi* 3 mois 1/2 après l'inoculation de sporozoïtes ; Short, Bray et Cooper (1954), deux SHS au 105ᵉ jour ; Bray (1957), deux schizontes au 102ᵉ jour ; Eyles et Coatney, deux schizontes au 73ᵉ jour ; et Eyles (1960) quelques rares formes aux 60ᵉ et 105ᵉ jours. Citons encore les observations de Rodhain : 4 schizontes de *P. vivax* chez le Chimpanzé à 9 mois ; et Bray (1957) : un schizonte de *P. ovale* le 39ᵉ jour.

Chez *Thamnomys rutilans*, les SHS deviennent généralement introuvables 2 à 3 mois après leur capture ; cependant, dans deux cas, ils étaient relativement nombreux à 3 mois 1/2 et à 8 mois, mais, dans la plupart des observations, nous avons dû renoncer à en trouver après quelques semaines d'expérience.

Les *Plasmodium* de Primates diffèrent des *Plasmodium* de Rongeurs en ce que la morphologie et la durée de leur cycle hépatique secondaire sont comparables à celles du cycle pré-érythrocytaire.

Garnham et Bray (1956) ont trouvé au 35e jour des schizontes qui avaient l'aspect de pré-érythrocytaires de 6-7 jours et ils ont supposé que 3 générations de SHS s'étaient succédé. Les autres auteurs n'ont pas non plus noté de différences morphologiques entre schizontes pré-érythrocytaires et SHS.

Chez *Thamnomys rutilans*, par contre, les SHS diffèrent des formes pré-érythrocytaires par leur morphologie et leur durée d'évolution qui paraît beaucoup plus longue.

Malgré ces différences, et le fait que nous comparons des infections naturelles chez un Rongeur à des infections expérimentales chez des Singes, il nous semble s'agir du même phénomène dans les deux cas : persistance dans le foie au-delà de la période pré-érythrocytaire, de schizontes qui grandissent et qui sont probablement à l'origine de rechutes sanguines.

Nous remercions vivement le Professeur Roger Heim qui, à plusieurs reprises, a mis à notre disposition la Station de La Maboké et MM. R. Pujol et P. Teocchi pour l'aide importante qu'ils nous ont apportée sur place et pour les Rongeurs qu'ils nous ont envoyés.

Laboratoire de Zoologie (Vers) associé au C.N.R.S.
Muséum National d'Histoire Naturelle.

BIBLIOGRAPHIE

ADAM (J.-P.), LANDAU (I.) et CHABAUD (A.-G.), 1966. — Découverte dans la région de Brazzaville de Rongeurs infectés par des *Plasmodium*. *C.R. Acad. Sc. Paris, 263*, p. 140.

BAFORT (J.), 1968. — Primary exo-erythrocytic forms of *Plasmodium vinckei*. *Nature, 217*, n° 5135, p. 1264.

BRAY (R.S.), 1957. — Studies on malaria in Chimpanzees. *Am. J. Trop. Med. & Hyg., 6*, p. 638.

BRAY (R.S.), 1967. — The origin of relapses in human and simian malaria infections. *The J. Fac. Med. Baghdad, 9* (New Series), n° 1, p. 1.

BRAY (R.S.), BURGESS (R.W.) et BAKER (J.R.), 1963. — Studies on malaria in Chimpanzees: the presumed second generation of the tissue phase of *Plasmodium ovale*. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 12*, p. 1.

BRAY (R.S.) et GARNHAM (P.C.C.), 1962. — The Giemsa-colophonium method for staining protozoa in tissue sections. *Indian J. Malar., 16*, p. 153.

BRUCE-CHWATT (L.J.) et GIBSON (F.D.), 1955. — A plasmodium from a Nigerian rodent. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 49, p. 9.

EL-NAHAL (H.M.S.), 1967. — Studies on Humoral Immunity in Malaria. *Ph. D. Thesis*, University of London.

EYLES (D.E.), 1960. — The exo-erythrocytic cycle of *Plasmodium cynomolgi* and *P. cynomolgi bastianellii* in the Rhesus Monkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 9*, p. 543.

EYLES (D.E.) et COATNEY (G.R.), 1962. — Effect of certain drugs on exo-erythrocytic parasites of *Plasmodium cynomolgi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 11*, p. 175.

GARNHAM (P.C.C.) et BRAY (R.S.), 1956. — The influence of immunity upon the stages including late exo-erythrocytic schizonts of mamalian malaria parasites. *Revta. bras. Malar. Doenz. trop., 8*, p. 151.

KILLICK-KENDRICK (R.), 1968. — Rodent Plasmodia of Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 62* (1), p. 2.

LANDAU (I.), 1965. — Description de *Plasmodium chabaudi* n. sp., parasite de Rongeurs africains *C.R. Acad. Sc. Paris, 260*, p. 3758.

LANDAU (I.) et CHABAUD (A.G.), 1965. — Infection naturelle par deux *Plasmodium* du Rongeur *Thamnomys rutilans* en République Centrafricaine. *C.R. Acad. Sc. Paris, 260*, p. 230.

LANDAU (I.) et CHABAUD (A.G.), 1968. — Schizogonie hépatique secondaire dans le paludisme spontané des Rongeurs. *C.R. Acad. Sc. Paris*, sér. D, 266, p. 1730.

LANDAU (I.) et KILLICK-KENDRICK (R.), 1966. — Rodent Plasmodia of the Republique Centrafricaine. The Sporogony and Tissue-stages of *Plasmodium chabaudi* and *P. berghei yoelii*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 60*, p. 633.

LANDAU (I.), MICHEL (J.-C.) et ADAM (J.-P.), 1967. — The growth of exo-erythrocytic schizonts of a malaria parasite in the liver of a naturally infected rodent (*Thamnomys rutilans*). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 61*, n° 1, p. 7.

RODHAIN (J.), 1952. — *Plasmodium vinckei* n. sp., un deuxième *Plasmodium* parasite de Rongeurs sauvages au Katanga. *Ann. Soc. Belge Med. Trop., 32*, p. 275.

RODHAIN (J.), 1956. — Paradoxical behaviour of *Plasmodium vivax* in the Chimpanzee. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 50*, p. 287.